

УДК 616.6:616.98

ПОРАЖЕНИЯ ПОЧЕК ПРИ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ. ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПОВРЕЖДЕНИЯ. ВОПРОСЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ. Часть 2

^{1,2}*В.В.Рассохин, ³Т.М.Бобровицкая, ^{1,2}Н.А.Беляков*

¹ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П.Павлова Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

²ФГБНУ «ИЭМ», Санкт-Петербург, Россия

³ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» МЗ РФ, Россия

© Коллектив авторов, 2018 г.

Лекарственные и иные ятрогенные поражения почек у пациентов с ВИЧ являются неизбежным явлением, связанным с проведением антиретровирусной терапии и лечением основных оппортунистических и сопутствующих заболеваний. Наряду с прямым действием ВИЧ, последствия лекарственных воздействий, такие как острые повреждения почек, кристаллические нефропатии, гломерулонефриты, острая и хроническая почечная недостаточность, нарушения функциональных возможностей почек тесно связаны с низкой эффективностью проводимой терапии, плохим прогнозом течения и исхода заболевания. Описаны морфологические и клинические проявления лекарственных поражений почек при использовании антиретровирусных препаратов. Представлены основные подходы к ранней диагностике, скринингу поражений почек, дана оценка и показана роль наиболее часто встречающихся функциональных и клинических нарушений, с которыми сталкиваются врачи в повседневной практике.

Ключевые слова: ВИЧ-инфекция, антиретровирусные препараты (АРВП), антиретровирусная терапия (АРВТ), кристаллурия, мочекаменная болезнь, хроническая болезнь почек (ХБП), почечная недостаточность.

KIDNEY LESIONS IN HIV PATIENTS. IATROGENIC LESIONS AND THEIR DIAGNOSTICS AND TREATMENT. Part 2

^{1,2}*V.V.Rassokhin, ³T.M.Bobrovitskaya, ^{1,2}N.A.Belyakov*

¹FSBEI HE I.P.Pavlov SPbMU MON Russia, Saint-Petersburg, Russia

²FSBSI «IEM», Saint-Petersburg, Russia

³FSEI HE «Saint-Petersburg State Pediatric Medical University» MH RF, Russia

Drug-induced and other iatrogenic lesions of kidney in HIV patients are inevitable upon ART and a therapy for the main opportunistic and concomitant conditions. Besides the direct effects of HIV, the side effects of drugs, such as acute renal lesions, crystal nephropathy, glomerulonephritis, acute and chronic renal failure, and functional renal impairments, are associated with poor ART efficacy and unfavorable prognosis and outcome. In the present paper, the morphological and clinical manifestations of ART-induced renal lesions are described. The main approaches to the early diagnostics of and screening for kidney lesions are suggested. The significance of the most prevalent functional and clinical renal disorders routinely encountered by physicians is evaluated.

Key words: HIV infection, antiretroviral drugs, ART, crystalluria, urolithiasis, chronic renal disease, renal failure.

DOI: <http://dx.doi.org/10.22328/2077-9828-2018-10-2-28-42>

Введение. Лечение пациентов с инфекцией вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ) сопровождается высоким риском повреждения различных органов и систем лекарственными препаратами, их сочетанием либо развивающимися межлекарственными взаимодействиями (МЛВ), уже начиная с момента инфицирования [1], и, конечно, наибольшие риски возникают в период развития оппортунистических инфекций и сопутствующих заболеваний. В этой

связи в 2017 году нами было предложено дополнение в качестве отдельной группы заболеваний и патологических состояний, которые обусловлены лечением самой ВИЧ-инфекции или сопутствующих заболеваний, к разработанной ранее классификации коморбидных заболеваний и состояний при ВИЧ-инфекции [2, 3] (рис. 1).

Антиретровирусная терапия (АРВТ) увеличивает продолжительность жизни пациентов с ВИЧ, но

одновременно сопровождается и ростом доли вторичных поражений почек под ее влиянием [4]. Антиретровирусные препараты могут оказывать

почек (ХБП), которая, в свою очередь, является сильным предиктором повышенной смертности ВИЧ-инфицированных пациентов (табл. 1) [6].



Рис. 1. Коморбидные заболевания и состояния при ВИЧ-инфекции. Классификация [2, 3]

прямое токсическое воздействие на почки, вызывая их острое повреждение, тубулоинтерстициальный нефрит, кристаллическую нефропатию, нефролитиаз и канальцевые нарушения. Непрямое действие АРВТ на почки осуществляется за счет механизмов лекарственного взаимодействия [5].

Так, в исследовании в период с 1996 по 2004 год с участием амбулаторных ВИЧ-инфицированных пациентов (когорты НОРС) отмечено повышение смертности в связи с заболеваниями почек [7–13]. **Поражения почек при ВИЧ-инфекции и АРВТ.** Механизм повреждения почек при АРВТ

Таблица 1

Факторы риска повышенной смертности среди ВИЧ-инфицированных пациентов с заболеваниями почек

Нозологическая форма	Факторы риска
Острая почечная недостаточность (ОПН)	Низкий уровень CD4-лимфоцитов Высокая вирусная нагрузка Коинфекция с вирусным гепатитом С СПИД Применение некоторых АРВП, класс НИОТ
Заболевания сосудов почек	Дислипидемия Сахарный диабет
Хроническая болезнь почек (ХБП)	Низкий уровень CD4-лимфоцитов Высокая вирусная нагрузка СПИД Артериальная гипертензия Принадлежность к черной расе Применение нефротоксичных лекарственных препаратов Применение некоторых АРВП

Патология почек чаще развивается на фоне одновременной терапии несколькими препаратами и не всегда связана с действием одного и того же лекарственного средства. Кроме этого, характер и клиническая форма поражения почек также определяются сочетанием патогенетических механизмов при формировании хронической болезни

достаточно изучен. Большинство антиретровирусных препаратов (АРВП) метаболизируются в печени при участии неспецифических цитохром-Р450-зависимых оксидаз и выделяются с желчью, частично препараты выводятся почками. Скорость элиминации лекарственных препаратов почками зависит от таких факторов, как скорость

клубочковой фильтрации (СКФ), рН канальцевой жидкости, величина обратной диффузии неионизированных форм, активная канальцевая секреция и реабсорбция, объем распределения лекарственного препарата, степень связывания его с белками плазмы. Связь индинавира с белками составляет около 60%, других препаратов класса ингибиторов протеазы (ИП) — 90%, препаратов группы нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы (ННИОТ) — от 60% (невирапин) до 98–99% (делагирдин, эфавиренз), препаратов группы нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы (НИОТ) (тенофовир) — около 1%. Чем прочнее связь АРВП с белками плазмы, тем дольше период их полувыведения. Лекарственные препараты, связанные с белками плазмы, не подвергаются клубочковой фильтрации, в то время как скорость фильтрации лекарственных препаратов, не связанных с белками, зависит от размера и электрического заряда их молекул.

Патогенез нефротоксичности АРВП.

Механизмы повреждения почек АРВП включают: токсическое/воспалительное повреждение клеток и тканей, массивное образование в организме продуктов токсического разрушения клеточных элементов, внутрипочечное образование кристаллов лекарственных препаратов с повреждением и обструкцией канальцев и сопутствующим тубулоинтерстициальным воспалением, нарушение перфузии почек и, соответственно, клубочковой фильтрации. Факторы, определяющие СКФ, могут изменять клиренс лекарственных препаратов, которые прошли фильтрационный барьер в клубочках и поступают с ультрафильтратом в систему канальцев. Вследствие реабсорбции большей части профильтрованной жидкости, осуществляемой в разных отделах нефрона и главным образом в проксимальных канальцах, концентрация лекарственных препаратов и их метаболитов может увеличиться в 100 раз. При этом жирорастворимые препараты, в отличие от водорастворимых, относительно легко диффундируют через мембраны почечных клеток и их цитоплазму, вследствие чего может возникать их обратная диффузия из канальцевой жидкости в интерстиций и кровь, а также повреждение ткани почки (в случае их высокой концентрации). Водорастворимые соединения, попав в канальцевую жидкость, не могут пройти сквозь клеточные мембраны и поэтому экскретируются намного эффективнее.

Кроме того, лекарственные препараты подвергаются канальцевой секреции, осуществляемой

в проксимальном отделе нефрона при участии специальных транспортных систем — переносчиков органических анионов и катионов. Важная роль в элиминации некоторых лекарственных препаратов принадлежит таким транспортерам, как Р-гликопротеин (Р-GP) и ассоциированный с развитием лекарственной резистентности протеин, расположенный в апикальной мембране эпителиальных клеток проксимальных канальцев и участвующий в транспорте из клетки в просвет нефронов целого ряда конъюгированных метаболитов молекул липопротеинов. Р-гликопротеин регулирует также фармакологические и токсические эффекты лекарств в силу своей способности лимитировать их распределение в тканях и, как следствие, происходит развитие фармакологических и побочных эффектов лекарственных препаратов. Скорость работы транспортеров определяет общую скорость почечной элиминации, общий клиренс лекарственных препаратов. Транспортная система в почках имеет порог насыщения, и нефротоксическое действие лекарственных препаратов развивается при достижении его критической концентрации в клетках. Рядом исследователей высказано предположение, что выраженность терапевтического и токсического эффектов АРВП может зависеть также и от полиморфизма экспрессии генов. Мутации, связанные с потерей функции апикальных или базолатеральных секреторных транспортеров, могут ослабить элиминацию некоторых АРВП, что приводит к повышению их внутриклеточной концентрации и, в свою очередь, усилению их токсических эффектов.

Одновременное использование комбинаций лекарственных препаратов в результате сложения эффектов самих препаратов и/или их метаболитов является дополнительным механизмом развития нефротоксичности. При взаимодействии лекарственных препаратов возможно усиление или подавление активности цитохром-Р450-зависимых оксидаз (максимальной — в прямом отрезке проксимальных канальцев) или транспортных механизмов почечных канальцев. Конкуренция между препаратами за одну и ту же транспортную систему может усугублять проблему накопления и способствовать апоптозу или некрозу клеток. В конечном счете, количество лекарственного вещества, содержащееся в моче, представляет собой баланс между ультрафильтрацией, реабсорбцией (активной и пассивной) и секрецией. Таким образом, функциональное состояние почек определяет продолжительность

действия и выраженность фармакологического эффекта большинства лекарственных препаратов.

Клинические проявления повреждений почек, вызванных АРВП, возникают как вследствие прямого токсического эффекта лекарственных препаратов, так и опосредованного действия и могут иметь краткосрочные и долгосрочные последствия [14].

В одном из первых клинических исследований по оценке влияния АРВП на почки ASSERT была сопоставлена безопасность комбинаций абакавира с ламивудином и тенофовира с эмтрицитабином (в обеих группах третьим препаратом был эфавиренз) у 385 ВИЧ-1-инфицированных лиц. Почечную безопасность оценивали по динамике показателей клиренса креатинина и СКФ, рассчитанных по формуле MDRD, маркеров поражения почечных канальцев (оценка мочевой концентрации ретинол-связывающего белка. Спустя 48 недель в обеих группах не было отмечено различий в динамике показателей, характеризующих фильтрационную функцию почек. Вместе с тем выявленное достоверное увеличение мочевой концентрации ретинол-связывающего белка, β 20-глобулина у пациентов, получавших комбинацию тенофовира с эмтрицитабином, свидетельствовало о токсическом действии тенофовира на почечные канальцы. У пациентов, получавших АРВТ с абакавиром и ламивудином, мочевая концентрация ретинол-связывающего белка не изменилась, а β 20-глобулина уменьшилась наполовину по сравнению с исходной величиной. Таким образом, было показано преимущество комбинации абакавира с ламивудином перед комбинацией тенофовира с эмтрицитабином с точки зрения отсутствия токсического действия на почечные канальцы [15].

Наиболее выраженные нежелательные побочные нефротоксичные реакции проявляются острым повреждением почек, в основе которого лежит тяжелое повреждение эпителия канальцев — острый тубулоинтерстициальный нефрит, кристаллиндуцированная внутривисочечная обструкция. К другим вариантам повреждения почек относятся избирательные канальцевые дисфункции с нарушениями кислотно-основного состояния, водного и электролитного баланса, а также развитие хронического тубулоинтерстициального нефрита и хронической почечной недостаточности [14].

Необходимо отметить исследование, проведенное в центрах общественного здравоохранения в Бразилии, в котором изучались молекулярные маркеры повреждения эндотелия канальцев почек

ICAM-1 и синдекан 1 у ВИЧ-инфицированных пациентов, получающих и не получающих АРВТ, без почечных и сердечно-сосудистых заболеваний. Установлено, что синдекан 1 может быть ранним биомаркером для мониторинга почечной дисфункции у ВИЧ-инфицированных пациентов при длительном применении АРВТ [15].

К АРВП, оказывающим наибольшее повреждающее влияние на почки, можно отнести некоторые ингибиторы протеазы (*индинавир, атазанавир, нелфинавир, лопинавир/ритонавир* и др.), с которыми наиболее тесно ассоциируется риск развития мочекаменной болезни, а также *тенофовир дизопроксил фумарат* (TDF) [16–19].

При использовании современных препаратов из группы ИП в сочетании с ритонавиром проблемы, связанные с развитием кристаллической нефропатии и нефролитиаза, стали более редким явлением. Тем не менее в России в условиях преобладания в схемах первой линии АРВТ ингибиторов протеазы необходимо учитывать риски развития данных осложнений. Ранее наиболее часто (до 6%) мочекаменная болезнь развивалась при длительном использовании *индинавира*.

Одновременно с камнеобразованием наблюдается фиброзирование ткани почек вследствие хронического интерстициального нефрита или обструктивной нефропатии, что создает повышенный риск для развития в последующем сопутствующей ХБП или связанного с лечением токсического повреждения почек [20, 21].

При кристаллурии, обусловленной приемом *индинавира*, было описано развитие нового синдрома: боли в спине, дефекты наполнения в паренхиме почек при компьютерной томографии (КТ), реже — дизурия, императивное мочеиспускание и боли в поясничной области при отсутствии видимых конкрементов. Паренхиматозные дефекты, выявленные при КТ, обычно исчезали в течение нескольких недель после увеличения потребления жидкости вне зависимости от прекращения или продолжения приема *индинавира*.

В ходе ряда клинических исследований частота развития мочекаменной болезни достигала 12,4% у пациентов, получавших *индинавир* в рекомендуемых дозах, появлялись характерные боли в поясничной области с гематурией (включая макрогематурию) или без нее (в диапазоне от 4,7 до 34,4%), гидронефроз — у 2,8% пациентов. Мочевые камни, большинство из которых являлись рентгеногегативными и не обнаруживались

при обычном рентгенологическом исследовании, в основном состояли из моногидрата *индинавира*, его метаболитов и других компонентов [22, 23].

Факторами риска развития нефролитиаза являлись: рН мочи $>6,0$, снижение мышечной массы тела, высокая доза *индинавира* в крови, одновременное лечение бисептолом или ацикловиром, сопутствующий хронический вирусный гепатит В или С, а также влияние окружающей среды (например, теплый климат, атмосферное давление и высокая влажность) [14].

Атазанавир (ATV) относится к классу ингибиторов протеазы ВИЧ и является одним из препаратов первого ряда из-за его высокой эффективности, хорошей переносимости и удобного приема один раз в день [24–26]. *Атазанавир*, оказывая минимальное влияние на обмен веществ, ассоциирован с меньшим риском развития метаболических нарушений (например, дислипидемии) и сердечно-сосудистых заболеваний (инфаркты, инсульты и т. д.) по сравнению с другими ингибиторами протеазы [27].

При использовании препарата риск образования камней в почках выше, чем других ИП, в наблюдательных исследованиях также отмечено уменьшение СКФ, связанное с ATV.

Механизм развития камней при приеме ATV до конца неизвестен. Вероятно, он связан с осаждением чистого *атазанавира*, как несколько ранее было описано при образовании камней на фоне приема *индинавира*. ATV метаболизируется в печени, и приблизительно 7% препарата выводится почками в неизменном виде, слабо растворим в воде (4–5 мг/мл) и имеет рН-зависимую растворимость с максимальной растворимостью при рН 1,9 [28]. Таким образом, растворимость *атазанавира* в моче уменьшается с повышением рН мочи.

Предположение о взаимосвязи нефролитиаза с приемом *атазанавира* возникло после публикации первого случая, подтвержденного анализом микролитов. Анализ камней показал содержание в них кристаллов ATV [29].

Несколько позже, при изучении базы данных всех зарегистрированных побочных эффектов АРВП, американские исследователи за 4-летний период выявили 30 случаев *атазанавир*-опосредованного нефролитиаза, подтвержденных методом инфракрасной спектроскопии [30].

В 2007 году были опубликованы результаты 3-летнего ретроспективного исследования во Франции. Нефролитиаз был выявлен у 11 из 1134 пациентов,

получавших *атазанавир*/ *ритонавир*. Среднее время приема ATV в данном исследовании составило 23 месяца. Интересный факт, что только 5 из 11 пациентов прекратили прием ATV, а 6 пациентов с *атазанавир*-ассоциированным нефролитиазом продолжили прием препарата с рекомендацией употреблять больше жидкости (кислых напитков) [31].

В другом исследовании сравнили образцы крови и мочи у 266 пациентов, принимающих ингибиторы протеазы, в том числе ATV (бустированный или небустированный), *дарунавир*/г, *лопинавир*/г. Пациенты принимали один из указанных препаратов в среднем 22,5 месяца. По результатам данного исследования, кристаллы *атазанавира* были обнаружены в моче у 8,9% пациентов, кристаллы *дарунавира* — в 7,8% случаев. *Лопинавир* плохо выводится с мочой, поэтому ни в одном случае кристаллов препарата в моче зафиксировано не было [32].

Исследование в Италии выявило 11 случаев нефролитиаза в группе из 240 пациентов, получающих ATV в составе схемы АРВТ (82% из них принимали бустированный *атазанавир*). Также в этом исследовании выявлена связь между развитием нефролитиаза и уровнем концентрации *атазанавира* в сыворотке крови, значительно превышающем терапевтический [33].

В 2012 году в Японии и тремя годами позже, в 2015 году, в Тайване были опубликованы результаты двух крупномасштабных ретроспективных исследований. В обоих исследованиях пациенты в составе АРВТ принимали препараты из группы ИП. Больше половины пациентов, включенных в данные исследования, имели сопутствующий хронический гепатит С.

В тайваньской когорте пациенты в 38% случаев имели жировую дистрофию печени, в 30% — повышенный уровень трансаминаз. Показано, что прием комбинации *атазанавира* и *ритонавира* более двух лет ассоциировался с увеличением риска возникновения холелитиаза в 6 раз, а распространенность желчекаменной болезни и/или нефролитиаза среди пациентов, получавших АРВТ, была 16 и 19% соответственно. Факторами риска, связанными с холелитиазом, были: преклонный возраст, хронический гепатит, прием *атазанавира*/ *ритонавира* в течение более двух лет, повышенный уровень общего билирубина сыворотки. В случае с нефролитиазом ассоциированными факторами были: старший возраст, артериальная гипертензия, гепатит В или коинфекция

В+С, длительное инфицирование ВИЧ или применение АРВТ, применение абакавира и повышенный уровень общего холестерина сыворотки.

Согласно полученным результатам, в Японии нефролитиаз был зарегистрирован у 7% пациентов, принимающих *атазанавир*, в Тайване — у 8% пациентов. Параллельно тайваньские исследователи рассмотрели 2 генетических полиморфизма UGT 1A128 и MDR1 2677, ассоциированных с *атазанавир*-индуцированной гипербилирубинемией [34, 35].

Целью итальянского исследования было изучение изменения функции почек и липидного профиля после переключения с *тенофовира/эмтрицитабина* (TDF/FTC) на *абакавир/ламивудин* (ABC/3TC) при сохранении третьего агента — *атазанавира*, усиленного ритонавиром (ATV/г). В исследование были включены 126 пациентов, средний возраст которых составил 47 лет; у 79% была неопределяемая вирусная нагрузка ВИЧ, у 46% имелась коинфекция с хроническими гепатитами В и/или С. В исследовании приняли участие пациенты, для которых режим TDF/FTC плюс ATV/г являлся первой линией терапии (16% паци-

что к 18-му месяцу имелось повышение уровня общего холестерина, липопротеидов высокой плотности и концентрации триглицеридов по сравнению с исходными данными.

Новизна этой работы заключается в том, что, изменяя нуклеотидный компонент (переключение с TDF/FTC на ABC/3TC) и не меняя третий агент (ATV/г), можно добиться улучшения функции почек [38, 39].

Таким образом, использование *атазанавира* в схеме АРВТ следует считать возможной причиной развития мочекаменной болезни при ВИЧ-инфекции, но только у пациентов с сопутствующими факторами риска поражения почек. Так, наряду с низким содержанием CD4-лимфоцитов в периферической крови и поздними стадиями ВИЧ-инфекции, следует иметь в виду наличие исходного почечного поражения любого происхождения, а также применение потенциально нефротоксических агентов (нестероидные противовоспалительные препараты — НПВС, рентген-контрастные агенты, некоторые антибактериальные и противогрибковые препараты и др.) (табл. 2).

Таблица 2

Спектр повреждения почек у ВИЧ-инфицированных пациентов

Повреждение	Причины
ВИЧ-ассоциированное повреждение почек	ВИЧ-ассоциированная нефропатия
Лекарственное повреждение почек	АРВ-нефротоксичность Антибактериальные, противовирусные, противогрибковые, нестероидные противовоспалительные препараты Рентгеноконтраст-индуцированная нефротоксичность
Повреждение почек, не связанное с ВИЧ	Гепатит В или С Сахарный диабет Сердечная недостаточность Интоксикации, сепсис Употребление в/в наркотиков и/или злоупотребление алкоголем Другие инфекционные заболевания

ентов), а также пациенты, получавшие данную комбинацию препаратов как вторую линию терапии (84%). Результаты оценивались через 18 месяцев. Исследование показало, что после переключения пациентов на терапию с применением ABC/3TC+ATV/г имелось статистически значимое снижение сывороточного креатинина с повышением среднего значения СКФ через 18 месяцев от исходного. Полученные результаты при сопоставлении с выраженностью иммуносупрессии подтвердили независимое влияние ВИЧ-инфекции на развитие патологии почек [36, 37].

Изменение уровня липидов также подверглось оценке со стороны исследователей. Было отмечено,

Нефролитиаз, связанный с применением АРВТ, может вызвать различные нарушения функции почек и гидронефроз, может потребовать литотрипсии, постановки стента или нефростомы и эндоскопическое удаление камней [26].

Тенофовир дизопрроксил fumarat (TDF) (из группы НИОТ), который является пролекарством активного вещества тенофовир, подвергается почечной элиминации в количестве 70% от внутривенной дозы и приблизительно от 30 до 35% при пероральном приеме.

Повреждение почек, связанное с приемом TDF, клинически обычно проявляется гипофосфатемией, гликозурией, протеинурией и повышением уровня

креатинина, что характерно для поражений канальцевого аппарата и не требует проведения биопсии почек. Необходимо исключить TDF из схемы АРВТ, что постепенно приводит к восстановлению функции почек. Выполнение нефробиопсии оправдано в некоторых случаях для подтверждения поражений почек, связанных с TDF, когда предполагаются атипичные причины поражения почек, имеется потенциальное влияние на почки сопутствующих заболеваний, когда нет возможности изменить АРВТ.

В качестве нефротоксичности на фоне приема TDF, помимо проксимальной тубулярной дисфункции, можно рассматривать и уменьшение клиренса креатинина или СКФ. В рандомизированных и когортных исследованиях снижение клиренса креатинина чаще наблюдалось при использовании режимов АРВТ, содержащих TDF, чем режимов, которые не содержали TDF [40].

В когортном исследовании, проведенном в США, отмечено снижение СКФ ниже 60 мл/мин/1,73 м² при использовании схемы, содержащей TDF, статистически значимое для всех подгрупп, в которых у пациентов уже имелись предшествующие заболевания почек или сахарный диабет, которые, вероятно, могут существенно влиять на СКФ [41]. В дополнение к *тенофовиру* ИП (*индинавир*, *атазанавир* и *лопинавир/ритонавир*) были связаны с риском формирования ХБП, который увеличивался при длительном их применении и развитии кумулятивного воздействия [21]. Отмечено, что повышенный риск ХБП не наблюдался с другими ИП — *ритонавиром* или *абакавиром*.

Лекарственные взаимодействия также могут увеличить риск токсичности, связанной с TDF, путем усиления воздействия *тенофовира*. В частности, известно, что ритонавир и кобицистат повышают в плазме концентрацию *тенофовира*. Необходимо тщательно относиться к выбору схемы лечения вируса гепатита С с применением противовирусных препаратов прямого действия, так как показано, что уровень *тенофовира* увеличивается при одновременном использовании с комбинацией *ледипасвир/софосбувир* с ингибитором протеазы, усиленным *ритонавиром*, или без него.

Помимо известной связи TDF-содержащих схем АРВТ, в лечении ВИЧ-инфицированных с нефротоксичностью необходимо помнить о возможности кумулятивной токсичности для почек у ВИЧ-серонегативных лиц, принимающих *тенофовир* в течение длительного времени в качестве профилактики ВИЧ-инфекции. Имеющиеся данные свидетель-

ствуют о статистически значимом снижении клиренса креатинина или СКФ при отсутствии признаков явных токсических повреждений почек [42, 43].

Особую осторожность при применении TDF-содержащей схемы терапии следует соблюдать в следующих случаях:

- нарушение функции почек на момент начала терапии (СКФ <80 мл/мин);
- протеинурия >1 г/24 ч, независимо от причины;
- комбинация с ИП/г при нарушении функции почек на момент начала терапии;
- низкая масса тела или индекс массы тела <19;
- плохой контроль артериальной гипертензии или сахарного диабета;
- сопутствующий прием нефротоксичных препаратов, особенно НПВС;
- активный прием наркотиков (потребители инъекционных наркотиков), в том числе кокаина и героина;
- внепеченочные проявления гепатита с поражением почек (кроме гепатита В) [44].

Применение новой лекарственной формы — тенофовир *алафенамид* (TAF) способствует снижению риска токсических повреждений почек по сравнению с TDF. Лечение TAF сопровождается более низкими концентрациями тенофовира в плазме, чем TDF, что приводит к меньшим патологическим изменениям со стороны почек и костей. Применение TAF сопровождается меньшим воздействием на биомаркеры субклинического повреждения почек или развития проксимальной тубулярной дисфункции по сравнению с TDF, при этом неблагоприятные клинические наблюдения встречались нечасто, независимо от назначения лечения [45–47].

В исследовании по лечению пациентов с ВИЧ-инфекцией и клиренсом креатинина от 30 до 69 мл/мин было отмечено снижение уровня биологических маркеров повреждения почек при назначении TAF в тех случаях, когда в предыдущей схеме АРВТ был назначен TDF [48]. Важно контролировать функцию почек для избегания развития нефротоксичности в течение всего периода приема TAF в условиях снижения СКФ, поскольку уровень *тенофовира* сохраняется повышенным.

К наиболее тяжелой форме канальцевых дисфункций, возможных при АРВТ, относится синдром Фанкони, обусловленный генерализованным дефектом мембранных транспортеров проксималь-

ных канальцев, что приводит к нарушению транспорта аминокислот, моносахаридов, натрия, кальция, калия, фосфора, бикарбоната, мочевой кислоты и белков. В результате этих нарушений может развиваться аминоацидурия, ренальная глюкозурия, гипокальциемия, гипокалиемия, гипонатриемия, гипофосфатемия, проксимальный почечный канальцевый ацидоз, гипоурикемия и канальцевая протеинурия. Клиническими проявлениями синдрома Фанкони являются: мышечная слабость, боли в костях (остеомалация) и полиурия [49, 50].

Развитие обратимого синдрома Фанкони, нефрогенного несахарного диабета и острого поражения почек при лечении тенофовиром было впервые описано Verhelst D. et al. В когортном исследовании 1202 пациентов с ВИЧ-инфекцией в Швеции частота патологии проксимальных канальцев у пациентов, получавших тенофовир или его комбинацию с ИП, составила 12%. По данным анализа, в период с 2001 по 2006 год синдром Фанкони был зарегистрирован у 184 пациентов, получавших *тенофовир*. Однако большинство из них (83%) получали *тенофовир* в комбинации с ИП, причем у 74% из них применялся ИП, усиленный ритонавиром. Из НИОТ чаще других (43%) назначался диданозин. Комбинация диданозина с усиленным ингибитором протеазы применялась в 34% случаев [51]. Случаи обратимой дисфункции канальцев, включая синдром Фанкони, нефрогенный несахарный диабет и/или острое поражение почек, обычно возникают в срок от 5 до 12 месяцев после начала терапии [52, 49].

Большинство клинических случаев, связанных с использованием *тенофовира*, не соответствуют критериям синдрома Фанкони, но представляют собой серьезную дисфункцию канальцев с повышением уровня креатинина, гипофосфатемией, глюкозурией. Отмечено, что восстановление канальцевой функции происходит в течение нескольких месяцев после отмены тенофовира, однако наблюдается и персистирующее повреждение почек с нарушением их функции. При морфологическом исследовании биоптатов почек выявляются повреждение или острый некроз канальцев, инфильтрация интерстиция, фиброз, отек, цитопатологические изменения проксимальных и дистальных канальцев. Клубочки и кровеносные сосуды, как правило, в патологический процесс не вовлечены [14, 53].

Клиническая картина и диагностика поражений почек при ВИЧ-инфекции. Поражение

почек у ВИЧ-инфицированных пациентов может проявляться различными формами патологии, включая острую почечную недостаточность, ВИЧ-ассоциированную нефропатию, коморбидную хроническую болезнь почек и токсическое повреждение почек, связанное с лечением [54–57]. Значение ХБП и терминальной стадии почечной недостаточности в популяции ВИЧ-инфицированных людей остается высоким. Для скрининга повреждения почек в Национальных клинических рекомендациях «Хроническая болезнь почек у ВИЧ-инфицированных пациентов (причины, диагностика, принципы ведения)» изложены рекомендации по проведению оценки функционального состояния почек (СКФ) расчетными методами (рСКФ), анализа мочи (количественное измерение альбуминурии/протеинурии, изменения мочевого осадка) у лиц с впервые выявленным ВИЧ — при стабильном течении ВИЧ-инфекции и при оценке изменений на протяжении всего периода наблюдения.

Для диагностики поражений почек, обусловленных ВИЧ, не существует каких-либо специфических серологических маркеров. Всем ВИЧ-инфицированным пациентам с впервые выявленной патологией почек рекомендуется проводить оценку факторов риска повреждения почек, количественное определение альбуминурии, креатинина, исследовать общий и биохимический анализы крови, при подозрении на гломерулярное положение почек определить соответствующие иммунологические показатели, оценить показания к проведению пункционной биопсии почек [6, 44, 58, 59] (рис. 2).

Клиническая картина поражения почек часто характеризуется неспецифическими проявлениями. Различают преренальную, интратенальную (клубочковую, канальцевую, интерстициальную) и постренальную почечную недостаточность. Тщательный сбор анамнеза способствует установлению причины почечной патологии (НПВС, инфекция, сепсис, введение ранее контрастных веществ). Ультразвуковое исследование (УЗИ) позволяет быстро выявить постренальные нарушения оттока мочи (обструкция мочеточника, гипертрофия предстательной железы) и оценить размер почек (при хронической почечной недостаточности почки уменьшены в размере, паренхима истончена).

Дополнительным методом диагностики является выполнение анализа мочи с помощью экспресс-полосок или микроскопическое изучение осадка мочи, а также определение уровня креатинина, электролитов (калий, натрий, кальций) и фосфатов



Рис. 2. Клинический алгоритм оценки риска поражения почек при ВИЧ-инфекции [44, 59]

в крови. Выраженность таких проявлений, как анемия, метаболический ацидоз (по результатам анализа газового состава крови), нарушение кальций-фосфатного обмена, венозные тромбозы и впервые диагностированная артериальная гипертензия, напрямую зависят от продолжительности существования заболевания почек. Это позволяет своевременно выявить острую и хроническую почечную недостаточность.

Одним из основных клинико-лабораторных признаков поражения почек является мочево́й синдром, который выявляется в 50–70% случаев и манифестирует протеинурией (61%), лейкоцитурией (37%), эритроцитурией (28%), цилиндрурией (47%) и бактериурией — до 82% [60].

Степень потери белка при протеинурии с последующим формированием диспротеинемии, остаточная функция почек и уровень гидратации определяют такие клинические проявления, как отеки, снижение работоспособности, подверженность инфекционным заболеваниям и гиперлипидемия. Как и при сахарном диабете, наличие микроальбуминурии, несмотря на нормальный уровень креатинина сыворотки, связано с быстрой прогрессией заболевания в стадию СПИДа, является важнейшим индикатором летальности от заболеваний почек и сердечно-сосудистой системы [61].

У пациентов с ВИЧ и подтвержденной микроальбуминурией протеинурия развивается в 25 раз

чаще, и, несмотря на продолжение АРВТ, у таких пациентов возрастает риск летального исхода [61]. Протеинурия в сочетании с «нефритическим осадком мочи» является ведущим симптомом гломерулонефрита (ГН) и должна подвергаться количественной оценке. С клинической точки зрения различают нефротический синдром (массивная потеря белка более 3,5 г/сутки, выраженные отеки, гипердислипидемия, гипоальбуминемия, артериальная гипертензия), острый нефритический синдром (акантоцитоз как признак ГН), быстро прогрессирующий ГН (развитие почечной недостаточности в течение нескольких дней), бессимптомную протеинурию или гематурию и хронический ГН.

Повышение частоты почечной недостаточности, как острой, так и хронической, с возрастом у ВИЧ-инфицированных пациентов выявляется особенно часто [62]. Степень поражения почек, а также выраженность протеинурии являются независимыми прогностическими факторами летального исхода, при этом половина всех пациентов с ВИЧ умирает от сердечно-сосудистых причин.

Индикатором развития заболевания почек является повышение уровня креатинина, в связи с этим Международная классификация почечной недостаточности основывается на скорости клубочковой фильтрации — СКФ (мл/мин/1,73 м²) (табл. 3).

Вместе с тем анализ СКФ не является объективной и надежной методикой оценки функции почек

в популяции ВИЧ-инфицированных пациентов. Так, помимо определения значений креатинина сыворотки, предложена формула для оценки почечного резерва при ХБП с учетом уровня креатинина в сыворотке и некоторых демографических факторов, которая дает наиболее точную оценку среди

быстром подъеме уровня креатинина (быстро прогрессирующий ГН), при повышении уровня лактатдегидрогеназы в сочетании с гипербилирубинемией и тромбоцитопенией (гемолитико-уремический синдром при ВИЧ-инфекции), а также при возникновении электролитных нарушений (осо-

Таблица 3

Международная классификация почечной недостаточности

Стадия	Характеристика	Уровень СКФ, мл/мин/1,73 м ²
Стадия I	Поражение почек с нормальной или повышенной СКФ	>90
Стадия II	Поражение почек с легким снижением СКФ	60–89
Стадия III	Умеренное снижение СКФ	30–59
Стадия IV	Выраженное снижение СКФ	15–29
Стадия V	Почечная недостаточность	<15

ВИЧ-инфицированных людей, которые стабильно получают АРВТ [63]. При применении потенциально нефротоксичных лекарств, назначении или изменении АРВТ, коррекции дозировок препаратов при сниженной почечной функции также следует оценивать клиренс креатинина методом Кокрофта-Голта.

Некоторые АРВП и другие лекарства (долутегравир, рилпивириин, триметоприм, кобицистат и ритонавир) могут влиять на секрецию креатинина, не влияя на истинную СКФ. Кроме того, пищевые добавки с дополнительным содержанием креатина и диета с высоким содержанием белка животного происхождения могут увеличить уровень креатинина в сыворотке крови, что приводит к неточной оценке СКФ. В таких ситуациях исследователи предлагают определять уровень цистатина С. Следует помнить, что у пациентов с ВИЧ-инфекцией его следует использовать с осторожностью, поскольку в ряде случаев отклонения от нормы уровня цистатина С могут отражать не только снижение СКФ, но и увеличение выраженности системного воспаления [64–66].

Имеются весьма пестрые клинические и лабораторные проявления. В исследовании Jones C. et al. (2008) было установлено, что у ВИЧ-инфицированных больных уровень сывороточного креатинина был значительно ниже, чем у больных без ВИЧ-инфекции [67]. В то же время Mauss S. et al. после поправки на возраст, пол и индекс массы тела выявили тренд к более низким значениям креатинина в сыворотке при ВИЧ-инфекции [68, 69].

При значительном подъеме уровня протеинурии или сывороточного уровня креатинина, а также снижении СКФ требуется консультация нефролога. Консультация должна быть проведена при

бенно гиперкалиемии) или ацидоза, не поддающиеся терапевтической коррекции. Следует отметить, что легкая бессимптомная протеинурия без подъема уровня креатинина наблюдается почти у трети пациентов, не получающих терапию. Контроль должен проводиться каждые 3 месяца.

Обнаружение в моче эритроцитов, количество и форма которых имеют дифференциально-диагностическое значение, особенно в сочетании с протеинурией, является патномоничным признаком ГН, и в дополнение к нефритическим изменениям в осадке мочи позволяет точно поставить диагноз. Кроме того, методом поляризационной микроскопии можно подтвердить почечное (клубочковое) происхождение эритроцитов на основании обнаружения эритроцитов, деформированных при прохождении через клубочки (акантоциты). Наличие более 5 акантоцитов в поле зрения является достоверным признаком ГН. При выявлении выраженной эритроцитурии следует исключить кровотечение ниже уровня почек (например, опухоль или туберкулез мочевыводящих путей) методом УЗИ и цистоскопии, особенно при отсутствии протеинурии как признака ГН.

Лейкоцитурия должна быть первично подтверждена микробиологическим методом (культуральное исследование средней порции мочи), что позволяет впоследствии назначить антибиотик, соответствующий профилю резистентности возбудителя, поскольку у пациента может иметься сопутствующий интерстициальный нефрит бактериальной этиологии. Урогенитальный туберкулез может быть причиной стерильной лейкоцитурии, а также проявлением интерстициального поражения почек на фоне приема АРВП, чаще из класса ИП.

Глюкозурия при нормальной гликемии свидетельствует о снижении почечного порога для глюкозы, она так же, как и фосфатурия, является признаком поражения почечных канальцев, развивающегося при приеме определенных АРВП, к примеру, тенофовира.

Рутинное обследование ВИЧ-инфицированных пациентов включает в себя оценку сыровоточного уровня натрия, калия, кальция, фосфатов (каждые 3 месяца) и креатинина, а также СКФ. Выполнение стандартного анализа мочи каждые 3 месяца (на фоне АРВТ) позволяет получить данные о наличии глюкозурии, протеинурии, эритроцитурии или лейкоцитурии.

Нарушение функции почек также может быть симптомом ВИЧ-инфекции, поэтому его можно воспринимать как повод для начала АРВТ. Многие эксперты не рекомендуют вводить контрастные вещества при выполнении исследований.

В ежегодном скрининговом обследовании могут нуждаться пациенты из групп высокого риска при количестве CD4-лимфоцитов менее 200 клеток/мкл и РНК ВИЧ более 4000 копий/мл, а также представители негроидной расы, пациенты с сахарным диабетом, артериальной гипертензией, вирусным гепатитом С, получающие тенофовир в составе АРВТ [70–72].

Алгоритм наблюдения пациентов с ВИЧ-инфекцией индивидуален и зависит от степени установленного риска прогрессирования ХБП, стадии ВИЧ-инфекции и АРВТ.

Тактика лечения поражений почек при ВИЧ-инфекции. Как правило, при ВИЧ-ассоциированных изменениях клубочкового и канальцевого аппарата, связанных с поражением почек, лечение всегда следует начинать с назначения АРВТ, а также лечения основного заболевания, в первую очередь вирусного гепатита В и С, микобактериозов и др.

Имеет особое значение стабилизация артериального давления до целевых значений (ниже 130/80 мм рт. ст.). Для этого могут использоваться все группы препаратов, предпочтение отдается ингибиторам ангиотензинпревращающего фермента и блокаторам рецепторов ангиотензина II, поскольку в настоящее время не вызывает сомнения то, что это является дополнительной к АРВТ лечебной стратегией, существенно снижающей протеинурию, риск терминальной почечной недостаточности и смерти [44]. Тем не менее необходимо принимать дополнительные меры для нефропротекции: отказ от никотина, профилактика и лечение сопутствующего сахарного диабета, гипердислипидемии, нарушений обмена

мочевой кислоты, фосфора и кальция и других метаболических расстройств [37].

Особый подход должен быть спланирован и реализован к пациентам, нуждающимся в заместительной почечной терапии. Так, при необходимости диализа рекомендовано создание постоянного сосудистого доступа, идеально — артериовенозной фистулы или перитонеального катетера, необходимо, чтобы специалисты рассмотрели возможность проведения хронического гемодиализа, а также в перспективе — трансплантации почки пациентам [6].

Прогноз для пациентов, получающих АРВТ и находящихся на гемодиализе или перитонеальном диализе, такой же, как и для не инфицированных ВИЧ пациентов [70]. Lucas G.M. et al. (2007) провели когортное исследование в Балтиморе, включившее 4509 ВИЧ-инфицированных афроамериканцев и 1746 афроамериканцев, не имевших ВИЧ-инфекции. Оказалось, что до и после начала АРВТ частота возникновения потребности в заместительной почечной терапии у ВИЧ-инфицированных пациентов практически не изменилась. Заболеваемость ХБП несколько уменьшилась, но распространенность ее возросла [71].

Критерии отбора кандидатов на трансплантацию почки включают: количество РНК ВИЧ менее 50 копий/мл, CD4-лимфоцитов более 200 клеток/мкл в течение 16 недель перед трансплантацией и постоянный прием одной и той же схемы АРВТ. У ВИЧ-инфицированных пациентов после трансплантации почки рекомендуется изменение дозы и мониторинг в крови концентрации иммуносупрессивных препаратов для учета фармакологического взаимодействия с АРВП.

Системное применение АРВТ существенно улучшило ближайшие и отдаленные результаты трансплантации почки у ВИЧ-инфицированных пациентов. Так, согласно данным регистра Объединенной сети донорства органов за 1997–2004 годы, при сравнении данных у инфицированных ВИЧ и неинфицированных пациентов было обнаружено, что в группе ВИЧ-инфицированных была выше доля пациентов с функционирующими трансплантатами через 5 лет после трансплантации (76 против 65%) и выше показатель 5-летней выживаемости (91 против 87%). Если говорить о течении ВИЧ-инфекции после трансплантации, то вирусная нагрузка ВИЧ оставалась менее 50 копий/мл, количество CD4-лимфоцитов оставалось стабильным, и только у одного из 26 пациентов выявлен кандидозный эзофагит [72].

Дозировка АРВП при почечной недостаточности. Необходимо учитывать способ выведения АРВП из организма. Поскольку ННИОТ, ИП, ингибиторы интегразы (в том числе долутегравир) и маравинок элиминируются практически исключительно печенью, при отсутствии сопутствующей печеночной недостаточности коррекция дозы требуется лишь для НИОТ. При применении маравинока в комбинации с ингибиторами СУРЗА4 у пациентов, имеющих нарушение функции почек, требуется коррекция дозы в зависимости от типа препарата, СКФ и характера межлекарственных взаимодействий. При приеме комбинированных препаратов (комбинация фиксированных доз) определяющее значение имеет лекарственное средство с наиболее выраженной кумулятивной способностью, а при СКФ менее 50 мл/мин следует избегать назначения комбинированных препаратов для АРВТ [44].

Заключение. Лекарственные и иные ятрогенные поражения почек у пациентов с ВИЧ являются

неизбежным явлением, связанным с проведением антиретровирусной терапии и лечением основных оппортунистических и сопутствующих заболеваний. Наряду с прямым действием ВИЧ, последствия лекарственных воздействий, такие как острые повреждения почек, кристаллические нефропатии, гломерулонефриты, острая и хроническая почечная недостаточность, нарушения функциональных возможностей почек тесно связаны с низкой эффективностью проводимой антиретровирусной терапии, плохим прогнозом течения и исхода заболевания. Описаны морфологические и клинические проявления лекарственных поражений почек при использовании антиретровирусных препаратов. Представлены основные подходы к ранней диагностике, скринингу поражений почек, дана оценка и отмечена роль наиболее часто встречающихся функциональных и клинических нарушений, с которыми сталкиваются врачи в повседневной практике, определена тактика профилактики и лечения.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Winston J.A., Bruggeman L.A., Ross M.D. et al. Nephropathy and establishment of a renal reservoir of HIV type 1 during primary infection. *N. Engl. J. Med.*, 2001, No. 344, pp. 1979–1984.
2. Беляков Н.А., Рассохин В.В., Трофимова Т.Н., Степанова Е.В., Пантелеев А.М., Леонова О.Н., Бузунова С.А., Коновалова Н.В., Миличкина А.М., Тотолян А.А. Коморбидные и тяжелые формы ВИЧ-инфекции в России // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. 2016. Т. 8, № 3. С. 9–24. [Belyakov N.A., Rassokhin V.V., Trofimova T.N., Stepanova E.V., Panteleev A.M., Leonova O.N., Buzunova S.A., Konovalova N.V., Milichkina A.M., Totolyan A.A. Comorbid and severe forms of HIV infection in Russia. *HIV Infection and Immunosuppressive Disorders*, 2016, Vol. 8, No. 3, pp. 9–24 (In Russ.)].
3. Леонова О.Н., Степанова Е.В., Беляков Н.А. Тяжелые и коморбидные состояния у больных с ВИЧ-инфекцией: анализ неблагоприятных исходов // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. 2017. Т. 9, № 1. С. 55–64. [Leonova O.N., Stepanova E.V., Belyakov N.A. Severe and comorbid conditions in patients with HIV infection: analysis of adverse outcomes. *HIV Infection and Immunosuppressive Disorders*, 2017, Vol. 9, No. 1, pp. 55–64 (In Russ.)].
4. Daugas E., Rougier J.P., Hill G. HAART-related nephropathies in HIV infected patients. *Kidney Int.*, 2005, No. 67, pp. 393–403.
5. Wyatt C.M., Klotman C.E. Antiretroviral therapy and the kidney: balancing benefit and risk in patients with HIV infection. *Expert. Opin. Drug. Saf.*, 2006, No. 5, pp. 275–287.
6. Национальные клинические рекомендации «Хроническая болезнь почек у ВИЧ-инфицированных пациентов (причины, диагностика, принципы ведения)» / Г.В.Волгина, М.М.Гаджихулиева. М., 2015. [National clinical guidelines «Chronic kidney disease in HIV-infected patients (causes, diagnosis, principles of management)». Eds. G.V.Volgina, M.M.Gadzhikulieva. Moscow, 2015 (In Russ.)].
7. Franceschini N., Napravnik S., Eron J.J. Jr., Szczech L.A., Finn W.F. Incidence and etiology of acute renal failure among ambulatory HIV infected patients. *Kidney Int.*, 2005, Vol. 67 (4), pp. 1526–1531.
8. Tungsiripat M. & Aberg J.A. Dyslipidemia in HIV patients. *Cleveland Clin. J. Med.*, 2005, No. 72, pp. 1113–1120.
9. Heffelfinger J., Hanson D., Voetsch A. et al. Renal impairment associated with the use of tenofovir. *13th CROI 2006. Abstract 779, Denver, USA, 2006.*
10. Szczech L.A., Gange S.J., van der Horst C., Bartlett J.A., Young M., Cohen M.H., Anastos K., Klassen P.S., Svetkey L.P. Predictors of proteinuria and renal failure among women with HIV infection. *Kidney Int.*, 2002, Vol. 61 (1), pp. 195–202. DOI: 10.1046/j.1523–1755.2002.00094.x.
11. Mocroft A., Phillips A.N., Gatell J. et al. *14th CROI, Abstract 828, Los Angeles, CA, 2007.*
12. Krawczyk C.S., Holmberg S.D., Moorman A.C. et al. HIV Outpatient Study Group. Factors associated with chronic renal failure in HIV-infected ambulatory patients. *AIDS*, 2004, No. 18, pp. 2171–2178.

13. Overton E. et al. Factors associated with renal dysfunction within an urban cohort in the era of HAART. *14th CROI 2007, Abstract 826, Los Angeles, CA, 2007.*
14. Ющук Н.Д., Волгина Г.В., Томилина Н.А., Гаджикулиева М.М., Кочарян К.А. Нефротоксические эффекты высокоактивной антиретровирусной терапии (Обзор литературы) // Нефрология и диализ. 2010. Т. 12, № 3. С. 154–163. [Yushchuk N.D., Volgina G.V., Tomilina N.A., Gadzhikulieva M.M., Kocharyan K.A. Nephrotoxic effects of highly active antiretroviral therapy (literature Review). *Nephrology and Dialysis*, 2010, Vol. 12, No. 3, pp. 154–163 (In Russ.)].
15. Laurinavicius A., Rennke H.G. Collapsing glomerulopathy — a new pattern of renal injury. *Semin. Diagn. Pathol.*, 2002, Vol. 19 (3), pp. 106–115.
16. Green S.T., McKendrick M.W., Schmid M.L., Mohsen A.H., Prakasam S.F. Renal calculi developing de novo in a patient taking saquinavir. *Int. J. STD AIDS*, 1998, No. 9, pp. 555.
17. Engeler D.S., John H., Rentsch K.M., Ruef C., Oertle D., Suter S. Nelfinavir urinary stones. *J. Urol.*, 2002, No. 167, pp. 1384–1385.
18. DocoLecompte T., Garrec A., Thomas L., Trechot P., May T., Rabaud C. Lopinavir-ritonavir (Kaletra) and lithiasis: seven cases. *AIDS*, 2004, No. 18, pp. 705–706.
19. Crixivan (Indinavir Sulfate): Full Prescription Information (Package Insert). *Whitehouse station: Merck & Co*, 2013.
20. Scherzer R., Estrella M., Li Y., Deeks S.G., Grunfeld C., Shlipak M.G. Association of tenofovir exposure with kidney disease risk in HIV infection. *AIDS*, 2012, No. 26, pp. 867–875.
21. Mocroft A., Kirk O., Reiss P. et al. Estimated glomerular filtration rate, chronic kidney disease and antiretroviral drug use in HIV-positive patients. *AIDS*, 2010, Vol. 24 (11), pp. 1667–1678.
22. Fogo A.B., Lusco M.A., Najafian B., Alpers C.E. AJKD — Atlas of Renal Pathology: HIV-Associated Immune Complex Kidney Disease (HIVICK). *Am. J. Kidney Diseases*, 2016, Vol. 8 (2), pp. e9–e10. DOI: 10.1053/j.ajkd.2016.06.003.
23. Daudon M., Estepa L., Viard J.P. et al. Urinary stones in HIV-1-positive patients treated with indinavir. *Lancet*, 1997, No. 349, pp. 1294–1295.
24. Molina J.-M., Andrade-Villanueva J., Echevarria J. et al. Once-daily atazanavir/ritonavir compared with twice-daily lopinavir/ritonavir, each in combination with tenofovir and emtricitabine, for management of antiretroviral-naïve HIV-1-infected patients: 96-week efficacy and safety results of the CASTLE study. *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.*, 2010, No. 53, pp. 323–332.
25. Clumeck N., Pozniak A., Raffi F. European AIDS Clinical Society (EACS) guidelines for the clinical management and treatment of HIV-infected adults. *HIV Med.*, 2008, No. 9, pp. 65–71.
26. Покровский В.В., Юрин О.Г., Кравченко А.В., Беляева В.В., Ермак Т.Н., Канестри В.Г., Шахгильдян В.И., Козырина Н.В., Буравцова Е.В., Нарсия Р.С., Покровская А.В., Ефремова О.С., Коннов В.В., Куимова У.А., Попова А.А., Хохлова О.Н., Воронин Е.Е., Афонина Л.Ю., Васильева И.А., Зимина В.Н. Национальные рекомендации по диспансерному наблюдению и лечению больных ВИЧ-инфекцией // Эпидемиология инфекционных болезней. Актуальные вопросы. 2015. № 6. Приложение. 72 с. [Pokrovskiy V.V., Yurin O.G., Kravchenko A.V., Belyaeva V.V., Ermak T.N., Kanestri V.G., Shahgildyan V.I., Kozyrina N.V., Buravtsova E.V., Narsia R.S., Pokrovskaya A.V., Efremova O.S., Konnov V.V., Kuimova U.A., Popova A.A., Khokhlova O.N., Voronin E.E., Afonina L.Yu., Vasilyeva I.A., Zimina V.N. National recommendations on dispensary observation and treatment of patients with HIV. *Epidemiology of Infectious Diseases. Topical Issue*, 2015, No. 6, Supplement, 72 p. (In Russ.)].
27. Molina J.M., Andrade-Villanueva J., Echevarria J. et al. Atazanavir/ritonavir vs lopinavir/ritonavir in antiretroviral-naïve HIV-1-infected patients: CASTLE 96 week efficacy and safety. *Program and abstracts of the 48th Annual ICAAC/IDSA 46th Annual Meeting, October 25–28, 2008, Abstract H-1250d, Washington, DC, 2008.*
28. Reyataz (Atazanavir Sulfate): Full Prescription Information (Package Insert). *Princeton, N. J.: Bristol-Myers Squibb*, 2012.
29. Pacanowski J., Poirier J.M., Petit I. et al. Atazanavir urinary stones in an HIV-infected patient. *AIDS*, 2006, Vol. 20 (16), pp. 2131.
30. Chan-Tack K.M., Truffa M.M., Struble K.A. et al. Atazanavir-associated nephrolithiasis: cases from the US Food and Drug Administration's Adverse Event Reporting System. *AIDS*, 2007, Vol. 21 (9), pp. 1215–1218.
31. Couzigou C., Daudon M., Meynard J.L. et al. Urolithiasis in HIV-positive patients treated with atazanavir. *Clin. Infect. Dis.*, 2007, Vol. 45 (8), pp. 105–108.
32. Lastours V., De Silva E.F.R., Daudon M., Porcher R., Loze B., Sauvageon H., Molina J.M. High levels of atazanavir and darunavir in urine and crystalluria in asymptomatic patients. *J. Antimicrob. Chemother.*, 2013, No. 68, pp. 1850–1856.
33. Gervasoni C., Meraviglia P., Minisci D., Ferraris L., Riva A., Landonio S., Cozzi V., Charbe N., Molinari L., Rizzardini G., Clementi E., Galli M., Cattaneo M. Metabolic and kidney disorders correlate with high atazanavir concentrations in HIV-infected patients: is it time to revise atazanavir dosages? *PLoS One*, 2015, Vol. 10 (4), pp. e0123670.
34. Hamada Y., Nishijima T., Watanabe K., Komatsu H., Tsukada K., Teruya K., Kikuchi Y., Oka S. High Incidence of Renal Stones Among HIV-Infected Patients on Ritonavir-Boosted Atazanavir Than in Those Receiving Other Protease Inhibitor – Containing Antiretroviral Therapy. *HIV/AIDS*, 2012, No. 55, pp. 1262–1269.

35. Lin K.-Y., Liao S.-H., Liu W.-C., Cheng A., Lin S.-W., Chang S.-Y., Tsai M.-S., Kuo C.-H., Wu M.-R., Wang H.-P., Hung C.-C., Chang S.-C. Cholelithiasis and Nephrolithiasis in HIV-Positive Patients in the Era of Combination Antiretroviral Therapy. *PLoS One*, 2015, Vol. 10 (9), pp. e0137660. DOI: 10.1371/journal.pone.0137660.
36. Hegde S., Singh C., Ohare B. HIV-associated nephropathy in the setting of maximal virologic suppression. *Pediatric Nephrology*, 2011, Vol. 26, No. 6, pp. 973–977.
37. Choi A.I., Shlipak M.G., Hunt P.W., Martin J.N., Deeks S.G. HIV-infected persons continue to lose kidney function despite successful antiretroviral therapy. *AIDS*, 2009, Vol. 23, No. 16, pp. 2143–2149.
38. Postorino M.C., Quiros-Roldan E., Maggiolo F., DiGiambenedetto S., Ladisa N. et al. and The MASTER study group. Exploratory Analysis for the Evaluation of Estimated Glomerular Filtration Rate, Cholesterol and Triglycerides after Switching from Tenofovir/Emtricitabine plus Atazanavir/Ritonavir (ATV/r) to Abacavir/Lamivudine plus ATV/r in Patients with Preserved Renal Function. *The Open AIDS Journal*, 2016, No. 10, pp. 136–143. DOI: 10.2174/1874613601610010136.
39. Raheem O.A., Mirheydar H.S., Palazzi K., Chenoweth M., Lakin C., Sur R.L. Prevalence of nephrolithiasis in human immunodeficiency virus infected patients on the highly active antiretroviral therapy. *Journal of Endourology*, 2012, Vol. 26, No. 8, pp. 1095–1098. DOI: 10.1089/end.2011.0639.
40. Cooper R.D., Wiebe N., Smith N., Keiser P., Naicker S., Tonelli M. Systematic review and meta-analysis: renal safety of tenofovir disoproxil fumarate in HIV-infected patients. *Clin. Infect. Dis.*, 2010, Vol. 51 (5), pp. 496–505.
41. Scherzer R., Estrella M., Li Y., Deeks S.G., Grunfeld C., Shlipak M.G. Association of tenofovir exposure with kidney disease risk in HIV infection. *AIDS*, 2012, No. 26, pp. 867–875.
42. Mugwanya K.K., Wyatt C., Celum C. et al. Changes in glomerular kidney function among HIV-1-uninfected men and women receiving emtricitabine-tenofovir disoproxil fumarate preexposure prophylaxis: a randomized clinical trial. *JAMA Int. Med.*, 2015, Vol. 175 (2), pp. 246–254.
43. Solomon M.M., Lama J.R., Glidden D.V. et al. Changes in renal function associated with oral emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate use for HIV pre-exposure prophylaxis. *AIDS*, 2014, Vol. 28 (6), pp. 851–859.
44. ВИЧ 2016/17 / Под ред. К.Хоффмана и Ю.К.Рокштро. URL: www.hivbuch.de. [HIV 2016/17. Eds. C.Hoffman and Yu.K.Rockstroh. URL: www.hivbuch.de (In Russ.)].
45. Sax P.E., Wohl D., Yin M.T. et al. Tenofovir alafenamide versus tenofovir disoproxil fumarate, coformulated with elvitegravir, cobicistat, and emtricitabine, for initial treatment of HIV-1 infection: two randomised, double-blind, phase 3, non-inferiority trials. *Lancet*, 2015, Vol. 385 (9987), pp. 2606–2615.
46. Wohl D., Oka S., Clumeck N. et al. Brief report: a randomized, double-blind comparison of tenofovir alafenamide versus tenofovir disoproxil fumarate, each coformulated with elvitegravir, cobicistat, and emtricitabine for initial HIV-1 treatment: week 96 results. *AIDS*, 2016, Vol. 72 (1), pp. 58–64.
47. Mills A., Arribas J.R., Andrade-Villanueva J. et al. Switching from tenofovir disoproxil fumarate to tenofovir alafenamide in antiretroviral regimens for virologically suppressed adults with HIV-1 infection: a randomised, active-controlled, multicentre, open-label, phase 3, non-inferiority study. *Lancet Infect. Dis.*, 2016, Vol. 16 (1), pp. 43–52.
48. Pozniak A., Arribas J.R., Gathe J. et al. Switching to tenofovir alafenamide, coformulated with elvitegravir, cobicistat, and emtricitabine, in HIV-infected patients with renal impairment: 48-week results from a single-arm, multicenter, open-label phase 3 study. *AIDS*, 2016, Vol. 71 (5), pp. 530–537.
49. Karras A., Lafaurie M., Furco A. et al. Tenofovir-related nephrotoxicity in human immunodeficiency virus-infected patients: three cases of renal failure, Fanconi syndrome, and nephrogenic diabetes insipidus. *Clin. Infect. Dis.*, 2003, Vol. 36 (8), pp. 1070–1073.
50. Rifkin B.S., Perazella M.A. Tenofovir-associated nephrotoxicity: Fanconi syndrome and renal failure. *Am. J. Med.*, 2004, Vol. 117 (4), pp. 282–284.
51. Verhelst D., Monge M., Meynard J.L. et al. Fanconi syndrome and renal failure induced by tenofovir: a first case report. *Am. J. Kidney Dis.*, 2002, Vol. 40 (6), pp. 1331–1333.
52. James C.W., Steinhaus M.C., Szabo S. et al. Tenofovir-related nephrotoxicity: Case report and review of the literature. *Pharmacotherapy*, 2004, Vol. 24 (3), pp. 415–418.
53. Braun D.L., Kouyou R.D., Balmer B., Grube C., Weber R., Günthard H.F. Frequency and spectrum of unexpected clinical manifestations of primary HIV-1 infection. *Clin. Infect. Dis.*, 2015, pii: civ398. [Epub ahead of print].
54. Bellomo R. The epidemiology of acute renal failure: 1975 versus 2005. *Curr. Opin. Crit. Care*, 2006, Vol. 12 (6), pp. 557–560.
55. Leblanc M., Kellum J.A., Gibney R.T. et al. Risk factors for acute renal failure: inherent and modifiable risks. *Curr. Opin. Crit. Care*, 2005, Vol. 11 (6), pp. 533–536.
56. Roe J., Campbell L.J., Ibrahim F. et al. HIV care and the incidence of acute renal failure. *Clin. Infect. Dis.*, 2008, Vol. 47 (2), pp. 242–249.
57. Wyatt C.M. Acute renal failure in hospitalized patients with HIV: risk factors and impact on in-hospital mortality. *AIDS*, 2006, Vol. 20 (4), pp. 561–565.
58. Нефрология. Основы диагностики / Под ред. В.П.Терентьева. Ростов-на-Дону: Феникс, 2003. [Nephrology. Bases of diagnostics. Ed. V.P.Terentyev. *Rostov-on-don: Phoenix*, 2003 (In Russ.)].

59. Gupta S., Eustace J.A., Winston J.A. et al. Guidelines for the management of chronic kidney disease in HIV-infected patients: recommendations of the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. *Clin. Infect. Dis.*, 2005, No. 40, pp. 1559–1585.
60. Гоженко А.И., Горобец О.П., Гойдик В.С., Сервецкий С.К., Гуменюк Р.В. Мочевой синдром у ВИЧ-инфицированных больных в стадии СПИДа // Нефрология. 2008. Т. 12, № 4. С. 54–58. [Gozhenko A.I., Gorobets O.P., Goidic V.S., Servetsky S.K., Humeniuk R.V. Urinary syndrome in HIV-infected patients with AIDS. *Nephrology*, 2008, Vol. 12, No. 4, pp. 54–58 (In Russ.)].
61. Wyatt C.M., Hoover D.R., Shi Q. et al. Microalbuminuria is associated with all-cause and AIDS mortality in women with HIV infection. *AIDS*, 2010, No. 55, pp. 73–77.
62. Winston J., Deray G., Hawkins T. et al. Kidney disease in patients with HIV Infection and AIDS. *Clin. Infect. Dis.*, 2008, No. 47, pp. 1449–1457.
63. Бондаренко В.Н., Буйневич И.В., Морозов Ю.А., Марченко Т.В., Медников Р.В., Кижло С.Н. Оценка функции почек у ВИЧ-инфицированных пациентов: креатинин или цистатин С? (Обзор литературы) // Проблемы здоровья и экологии. 2014. № 3 (41). С. 15–18. [Bondarenko V.N., Buynovich I.V., Morozov Yu.A., Marchenko T.V., Mednikov R.V., Kizhlo S.N. Evaluation of kidney function in HIV-infected patients: creatinine or cystatin C? (Literature review). *Health and Environmental Problems*, 2014, No. 3 (41), pp. 15–18 (In Russ.)].
64. Inker L.A., Wyatt C., Creamer R. et al. Performance of creatinine and cystatin C GFR estimating equations in an HIV-positive population on anti-retrovirals. *AIDS*, 2012, Vol. 61 (3), pp. 302–309.
65. Gagneux-Brunon A., Delanay P., Maillard N. et al. Performance of creatinine and cystatin C-based glomerular filtration rate estimating equations in a European HIV-positive cohort. *AIDS*, 2013, Vol. 27 (10), pp. 1573–1581.
66. Bhasin B., Lau B., Atta M.G. et al. HIV viremia and T-cell activation differentially affect the performance of glomerular filtration rate equations based on creatinine and cystatin C. *PLoS One*, 2013, Vol. 8 (12), pp. e82028.
67. Jones C.Y., Jones C.A., Wilson I.B., Knox T.A., Levey A.S., Spiegelman D., Gorbach S.L., Van Lente F., Stevens L.A. Cystatin C and creatinine in an HIV cohort: the nutrition for healthy living study. *Am. J. Kidney Dis.*, 2008, No. 51, pp. 914–924.
68. Mauss S., Berger F., Kuschak D. et al. Cystatin C as a marker of renal function is affected by HIV replication leading to an underestimation of kidney function in HIV patients. *Antivir. Ther.*, 2008, No. 13, pp. 1091–1095.
69. Overton E.T., Nurutdinova D., Freeman J. et al. Factors associated with renal dysfunction within an urban HIV-infected cohort in the era of highly active antiretroviral therapy. *HIV Med.*, 2009, No. 10, pp. 343–350.
70. Дж.Бартлетт, Дж.Галлант, П.Фам. Клинические аспекты ВИЧ-инфекции 2009–2010. М.: Р.Валент, 2010. 490 с. [Eds. J.Bartlett, J.Gallant, P. Pham. Clinical aspects of HIV infection 2009–2010. Moscow: R.Valente, 2010, 490 p. (In Russ.)].
71. Abraham A.G., Althoff K.N., Jing Y., Estrella M.M., Kitahata M.M., Wester C.W., Bosch R.J., Crane H., Eron J., Gill M.J., Horberg M.A., Justice A.C., Klein M., Mayor A.M., Moore R.D., Palella F.J., Parikh C.R., Silverberg M.J., Golub E.T., Jacobson L.P., Napravnik S. and Lucas G.M., for the North American AIDS Cohort Collaboration on Research and Design (NA-ACCORD) of the International Epidemiologic Databases to Evaluate AIDS (IeDEA). End-Stage Renal Disease Among HIV-Infected Adults in North America. *HIV/AIDS. CID*, 2015, No. 60, pp. 941–943.
72. Atta M.G., Choi M.J., Longenecker J.C. et al. Nephrotic range proteinuria and CD4 count as noninvasive indicators of HIV-associated nephropathy. *Am J. Med.*, 2005, No. 118, pp. 1288–1289.

Статья поступила 03.04.2018 г.

Контактная информация: Бобровицкая Татьяна Михайловна, e-mail: t-bobrovitskaya@mail.ru.

Коллектив авторов:

Рассохин Вадим Владимирович — д.м.н., профессор кафедры социально-значимых инфекций ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П.Павлова» МЗ РФ; в.н.с. ФБУН «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Пастера» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека; зав. лабораторией хронических вирусных инфекций отдела экологической физиологии ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», 197376, Санкт-Петербург, ул. Академика Павлова, 12, e-mail: ras-doc@mail.ru;

Бобровицкая Татьяна Михайловна — студентка ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» МЗ РФ, 194100, Санкт-Петербург, Литовская ул., 2, e-mail: t-bobrovitskaya@mail.ru;

Беляков Николай Алексеевич — д.м.н., профессор, академик РАН, зав. кафедрой социально-значимых инфекций ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П.Павлова» МЗ РФ; главный научный сотрудник ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины»; руководитель Северо-Западного окружного центра по профилактике и борьбе со СПИД ФБУН «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Пастера» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 197101, Санкт-Петербург, ул. Мира, 14.